

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Singulair 10 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg montelukasta (u obliku montelukastnatrija).

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 89,3 mg laktoze hidrata u jednoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bež, zaobljena, četvrtastog oblika, filmom obložena tableta, veličine 7,9 mm x 7,9 mm, s oznakom "SINGULAIR" utisnutom na jednoj, a "MSD 117" na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Singulair je indiciran u liječenju astme kao dodatna terapija u bolesnika s blagom do umjereno teškom trajnom astmom koja nije dobro kontrolirana uzimanjem inhalacijskih kortikosteroida i u kojih se primjenom kratkodjelujućih  $\beta$ -agonista "po potrebi" ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme. U bolesnika s astmom, u kojih je Singulair indiciran za liječenje astme, Singulair također može poboljšati simptome sezonskog alergijskog rinitisa.

Singulair je također indiciran u profilaksi astme kada je prevladavajuća komponenta bolesti bronhokonstrikcija izazvana naporom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 15 godina i starije koji imaju astmu ili astmu sa sezonskim alergijskim rinitisom je jedna tableta od 10 mg, jedanput na dan, navečer.

##### Opće preporuke

Terapijski učinak lijeka Singulair na pokazatelje kontrole astme postiže se unutar jednoga dana. Singulair se može uzimati s hranom ili bez nje. Bolesnike treba savjetovati da nastave uzimati Singulair i onda kad se postigne kontrola astme, kao i u vrijeme pogoršanja astme. Singulair se ne smije uzimati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže istu djelatnu tvar, montelukast.

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika ili u bolesnika s insuficijencijom bubrega ili s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka o sigurnosti primjene u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Nema razlika u doziranju obzirom na spol bolesnika.

### Singularir u usporedbi s drugim lijekovima u liječenju astme

Singularir se može dodati bolesnicima koji već uzimaju lijekove za liječenje astme.

*Inhalacijski kortikosteroidi:* Singularir se može uzimati kao dodatna terapija u bolesnika u kojih se primjenom inhalacijskih kortikosteroida i kratkodjelujućih  $\beta$ -agonista "po potrebi" ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

Inhalacijski kortikosteroidi ne smiju se naglo zamijeniti lijekom Singularir (vidjeti dio 4.4.).

### *Pedijatrijska populacija*

Singularir 10 mg filmom obložene tablete ne smiju se davati djeci mlađoj od 15 godina. Sigurnost i djelotvornost Singularir 10 mg filmom obloženih tableta u djece mlađe od 15 godina nisu ustanovljene.

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 14 godina dostupne su tablete za žvakanje od 5 mg.

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do 5 godina dostupne su tablete za žvakanje od 4 mg.

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 mjeseci do 5 godina dostupne su oralne granule od 4 mg.

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Bolesnike se mora savjetovati da peroralnu terapiju montelukastom nikad ne treba primjenjivati za liječenje akutnog napadaja astme. Za takve situacije trebaju imati spremne druge lijekove. Kod akutnog napadaja astme moraju se primijeniti kratkodjelujući inhalacijski  $\beta$ -agonisti. Ako je potrebno primijeniti više od uobičajene doze kratkodjelujućih inhalacijskih  $\beta$ -agonista, bolesnici moraju što prije potražiti savjet liječnika.

Inhalacijski ili peroralni kortikosteroidi ne smiju se naglo zamijeniti montelukastom.

Nema podataka koji bi potvrdili da se doza peroralnih kortikosteroida može sniziti kod istodobne primjene s montelukastom.

U rijetkim slučajevima bolesnici koji uzimaju antiastmatike, uključujući montelukast, mogu razviti sistemsku eozinofiliju, u nekim slučajevima s kliničkim obilježjima vaskulitisa koji odgovara Churg-Straussovom sindromu, stanju koje se često liječi sistemskim kortikosteroidima. Ovi su slučajevi ponekad bili povezani sa sniženjem doze ili prekidom terapije peroralnim kortikosteroidima. Iako nije utvrđena uzročna povezanost s primjenom antagonista leukotrijenskih receptora, liječnici moraju biti upozoreni da se u njihovih bolesnika mogu razviti eozinofilija, osip zbog vaskulitisa, pogoršanje plućnih simptoma, srčane komplikacije i/ili neuropatije. Bolesnike u kojih se pojave opisani simptomi potrebno je zbrinuti i ponovno procijeniti način liječenja.

Bolesnici s aspirinskom astmom koji uzimaju montelukast i dalje trebaju izbjegavati uzimanje aspirina i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova.

**U svim dobnim skupinama koje su uzimale montelukast prijavljeni su neuropsihijatrijski događaji kao što su promjene u ponašanju, depresija i suicidalnost (vidjeti dio 4.8). Simptomi mogu biti ozbiljni i ustrajati ako se liječenje ne prekine. Stoga je liječenje montelukastom potrebno prekinuti ako se tijekom liječenja pojave neuropsihijatrijski simptomi. Bolesnicima i/ili njegovateljima potrebno je napomenuti da pripaze na neuropsihijatrijske događaje i uputiti ih da obavijeste svog liječnika ako se pojave te promjene u ponašanju.**

## Pomoćne tvari s poznatim učinkom

### Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, to jest zanemarive količine natrija.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Montelukast se može primjenjivati s drugim lijekovima koji se obično primjenjuju za profilaksu i dugotrajno liječenje astme. U ispitivanjima interakcija lijekova preporučena klinička doza montelukasta nije imala klinički značajne učinke na farmakokinetiku sljedećih lijekova: teofilin, prednizon, prednizolon, peroralni kontraceptivi (etinil estradiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoksin i varfarin.

U ispitanika koji su istodobno uzimali fenobarbital površina ispod krivulje (AUC) za montelukast bila je smanjena za približno 40%. Budući da se montelukast metabolizira posredstvom CYP 3A4, 2C8 i 2C9 potreban je oprez, osobito u djece, kod istodobne primjene montelukasta s lijekovima koji induciraju CYP 3A4, 2C8 i 2C9, kao što su fenitoin, fenobarbital i rifampicin.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je montelukast potentni inhibitor CYP 2C8. Međutim, podaci iz kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, uključujući montelukast i roziglitazon (primjer lijekova koji se primarno metaboliziraju posredstvom CYP 2C8), pokazali su da montelukast ne inhibira CYP 2C8 *in vivo*. Zbog toga se ne očekuje da bi montelukast značajno mijenjao metabolizam lijekova koji se metaboliziraju posredstvom tog enzima (npr. paklitaksel, roziglitazon i repaglinid).

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je montelukast supstrat CYP 2C8 i, u manjoj mjeri, 2C9 i 3A4. U kliničkom ispitivanju interakcije lijekova, koje je uključivalo montelukast i gemfibrozil (inhibitor CYP 2C8 i 2C9), gemfibrozil je povećao sistemsku izloženost montelukastu za 4,4 puta. Kada se primjenjuje istodobno sa gemfibrozilom ili drugim potentnim inhibitorima CYP 2C8, nije potrebno prilagođavati uobičajenu dozu montelukasta, ali liječnik treba imati na umu mogućnost povećanja broja nuspojava.

Na osnovu podataka *in vitro*, ne očekuju se klinički važne interakcije s manje potentnim inhibitorima CYP 2C8 (npr. trimetoprim). Istodobna primjena montelukasta i itrakonazola, potentnog inhibitora CYP 3A4, nije rezultirala značajnim povećanjem sistemske izloženosti montelukasta.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na štetne učinke na trudnoću ili embriofetalni razvoj.

Dostupni podaci iz objavljenih prospektivnih i retrospektivnih kohortnih ispitivanja primjene montelukasta u trudnica u kojima su se ocjenjivale značajne urođene mane ne ukazuju na rizik povezan s lijekom. Dostupna ispitivanja imaju metodološka ograničenja, uključujući malu veličinu uzorka, retrospektivno prikupljanje podataka u nekim slučajevima i nedosljedne usporedne skupine.

Singulair se može uzimati u vrijeme trudnoće samo ako se procijeni da je to prijeko potrebno.

### Dojenje

Ispitivanja na štakoricama pokazala su da se montelukast izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3.). Nije poznato izlučuje li se montelukast/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Singulair se može uzimati u vrijeme dojenja samo ako se procijeni da je to prijeko potrebno.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Singulair ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u nekih su osoba prijavljeni omamljenost ili omaglica.

#### 4.8. Nuspojave

Montelukast je ispitivan u kliničkim ispitivanjima kako slijedi:

- filmom obložene tablete od 10 mg u približno 4000 odraslih i adolescentnih bolesnika s astmom u dobi od 15 godina i starijih,
- filmom obložene tablete od 10 mg u približno 400 odraslih i adolescentnih bolesnika s astmom i sezonskim alergijskim rinitisom u dobi od 15 godina i starijih,
- tablete za žvakanje od 5 mg u približno 1750 pedijatrijskih bolesnika s astmom u dobi od 6 do 14 godina.

Sljedeće nuspojave, povezane s primjenom lijeka, u kliničkim su ispitivanjima prijavljene često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i s većom učestalošću u skupini bolesnika koji su uzimali montelukast nego u skupini bolesnika koji su uzimali placebo:

<b>Organski sustav</b>	<b>Odrasli i i adolescentni bolesnici 15 godina i stariji (dva ispitivanja u trajanju od 12 tjedana; n=795)</b>	<b>Pedijatrijski bolesnici 6 do 14 godina (jedno ispitivanje u trajanju od 8 tjedana; n=201) (dva ispitivanja u trajanju od 56 tjedana; n=615)</b>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja	glavobolja
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	bolovi u abdomenu	

U kliničkim ispitivanjima produljenog liječenja na ograničenom broju bolesnika, do 2 godine u odraslih i do 12 mjeseci u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina, sigurnosni profil nije se mijenjao.

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u sljedećoj tablici prema klasifikaciji organskih sustava i nuspojavama. Učestalost je procijenjena na temelju odgovarajućih kliničkih ispitivanja.

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost*</b>
Infekcije i infestacije	infekcije gornjih dišnih puteva <sup>†</sup>	vrlo često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	povećana sklonost krvarenju	rijetko
	trombocitopenija	vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju	manje često
	eozinofilna infiltracija jetre	vrlo rijetko

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost*
Psihijatrijski poremećaji	neuobičajeni snovi uključujući noćne more, insomnia, somnambulizam, anksioznost, agitacija uključujući agresivno ili neprijateljsko ponašanje, depresija, psihomotorička hiperaktivnost (uključujući razdražljivost, nemir, tremor <sup>§</sup> )	manje često
	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, nekontrolirani mišićni pokreti (tik)	rijetko
	halucinacije, dezorijentiranost, misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva (suicidalnost), opsesivno-kompulzivni simptomi, disfemija	vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, omamljenost, parestezija/hipoestezija, napadaji	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	epistaksa	manje često
	Churg-Straussov sindrom (CSS) (vidjeti dio 4.4.)	vrlo rijetko
	plućna eozinofilija	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	dijareja <sup>‡</sup> , mučnina <sup>‡</sup> , povraćanje <sup>‡</sup>	često
	suha usta, dispepsija	manje često
Poremećaji jetre i žuči	povišene razine serumskih transaminaza (ALT, AST)	često
	hepatitis (uključujući kolestatsko, hepatocelularno i miješano oštećenje jetre)	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip <sup>‡</sup>	često
	stvaranje modrica, urtikarija, pruritus	manje često
	angioedem	rijetko
	nodozni eritem, multififormni eritem	vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, mialgija uključujući grčeve u mišićima	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	enureza u djece	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija <sup>‡</sup>	često
	astenija/umor, malaksalost, edem	manje često
<p>*Kategorija učestalosti: definirana je za svaku nuspojavu prema učestalosti prijave u bazi podataka kliničkih ispitivanja: vrlo često (<math>\geq 1/10</math>), često (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math>), manje često (<math>\geq 1/1000</math> i <math>&lt; 1/100</math>), rijetko (<math>\geq 1/10\ 000</math> i <math>&lt; 1/1000</math>), vrlo rijetko (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p> <p>‡Ova nuspojava, prijavljena kao vrlo česta u bolesnika koji su primali montelukast, bila je također prijavljena kao vrlo česta u bolesnika koji su primali placebo u kliničkim ispitivanjima.</p> <p>‡Ova nuspojava, prijavljena kao česta u bolesnika koji su primali montelukast, bila je također prijavljena kao česta u bolesnika koji su primali placebo u kliničkim ispitivanjima.</p> <p>§ Kategorija prema učestalosti: rijetko</p>		

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9. Predoziranje

U ispitivanjima kronične astme, montelukast je primjenjivan u odraslih bolesnika u dozama do 200 mg na dan tijekom 22 tjedna, a u kratkotrajnim ispitivanjima u dozama i do 900 mg na dan u trajanju od približno tjedan dana, te nije pokazao klinički značajne neželjene reakcije.

Nakon stavljanja lijeka u promet i tijekom kliničkih ispitivanja montelukasta prijavljeni su slučajevi akutnog predoziranja. Prijave su se odnosile na doze i do 1000 mg koje su bile primijenjene u odraslih i djece (oko 61 mg/kg u 42-mjesečnog djeteta). Zabilježeni klinički i laboratorijski nalazi odgovarali su sigurnosnom profilu u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U većini slučajeva predoziranja nisu bile opisane neželjene reakcije.

### Simptomi predoziranja

Najčešće zabilježene neželjene reakcije bile su u skladu sa sigurnosnim profilom montelukasta, a uključivale su bolove u abdomenu, somnolenciju, žeđ, glavobolju, povraćanje i psihomotornu hiperaktivnost.

### Zbrinjavanje predoziranja

Nema specifičnih podataka o liječenju predoziranja montelukastom. Nije poznato može li se montelukast odstraniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, antagonisti leukotrijenskih receptora, ATK oznaka: R03D C03

### Mehanizam djelovanja

Cisteinil leukotrijeni ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) su potentni upalni eikozanoidi koji se oslobađaju iz različitih stanica uključujući mastocite i eozinofile. Ovi se važni medijatori astme vežu na cisteinil leukotrienske receptore (CysLT). CysLT receptor tipa 1 ( $CysLT_1$ ) nađen je u dišnim putovima čovjeka (uključujući glatke mišićne stanice i makrofage u dišnim putovima) kao i u ostalim pro-upalnim stanicama (uključujući eozinofile i neke mijeloidne stem stanice). CysLT-i povezuju se s patofiziologijom astme i alergijskog rinitisa. Među učinke posredovane leukotrijenima u astmi ubrajaju se brojni učinci na dišne putove, uključujući bronhokonstrikciju, mukoznu sekreciju, vaskularnu permeabilnost i nakupljanje eozinofila. U alergijskom rinitisu CysLT-i se, nakon izlaganja alergenu, oslobađaju iz nazalne mukoze i tijekom rane i tijekom kasne faze alergijske reakcije i povezani su sa simptomima alergijskog rinitisa. Pokazalo se da intranazalna provokacija CysLT-ima povećava rezistenciju dišnih putova u nosu i pojačava nazalnu opstrukciju.

### Farmakodinamički učinci

Montelukast je peroralno aktivni spoj koji se s visokim afinitetom i selektivnošću veže na  $CysLT_1$ -receptor. U kliničkim ispitivanjima montelukast sprečava bronhokonstrikciju posredovanu inhalacijskim  $LTD_4$  primijenjenim u niskim dozama i od 5 mg. Bronhodilatacija je prisutna unutar 2 sata nakon peroralne primjene. Bronhodilatacijski učinak montelukasta zbraja se s bronhodilatacijskim učinkom  $\beta$ -agonista (aditivni učinak). Montelukast blokira ranu i kasnu fazu bronhokonstrikcije posredovanu antigenom. U odnosu na placebo montelukast snižava eozinofile u perifernoj krvi u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U jednom drugom ispitivanju montelukast je značajno snizio eozinofile u dišnim putovima (mjereno u sputumu) i u perifernoj krvi uz kliničko poboljšanje kontrole astme.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanjima u odraslih montelukast je u dozi od 10 mg jedanput na dan, u odnosu na placebo značajno poboljšao jutarnji forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi ( $FEV_1$ ) (10,4% naspram 2,7%

u odnosu na početne vrijednosti), jutarnji vršni ekspiratorni protok zraka (engl. *peak expiratory flow rate*. PEFR) (24,5 l/min naspram 3,3 l/min u odnosu na početne vrijednosti) i značajno smanjio ukupnu primjenu  $\beta$ -agonista (-26,1% naspram -4,6% u odnosu na početne vrijednosti). Prema ocjeni bolesnika poboljšanje dnevnih i noćnih simptoma astme bilo je značajno veće u odnosu na placebo.

Ispitivanja u odraslih pokazala su da se učinak montelukasta dodaje kliničkim učincima inhalacijskih kortikosteroida (% promjene u odnosu na početne vrijednosti za inhalacijski beklometazon plus montelukast naspram beklometazon, pojedinačno za FEV<sub>1</sub>: 5,43% naspram 1,04%; primjena  $\beta$ -agonista: -8,70% naspram 2,64%). U usporedbi s inhalacijskim beklometazonom (200  $\mu$ g dvaput na dan pomoću inhalatora) montelukast je imao brži nastup djelovanja, iako je promatrano tijekom 12 tjedana ispitivanja u cjelini beklometazon ostvario veći prosječni terapijski učinak (% promjene u odnosu na početne vrijednosti montelukast naspram beklometazon, pojedinačno za FEV<sub>1</sub>: 7,49% naspram 13,3%; primjena  $\beta$ -agonista: -28,28% naspram -43,89%). Ipak je veliki postotak bolesnika liječenih montelukastom ostvario sličan klinički odgovor kao i bolesnici koji su primali inhalacijski beklometazon (npr. u 50% bolesnika koji su primali inhalacijski beklometazon poboljšanje FEV<sub>1</sub> je iznosilo oko 11% ili više u odnosu na početne vrijednosti, a isti je odgovor ostvarilo 42% bolesnika koje su primali montelukast).

Učinak montelukasta na poboljšanje simptoma sezonskog alergijskog rinitisa ispitan je u kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 15 godina i starijih s astmom i sezonskim alergijskim rinitisom. U tom je ispitivanju primjena montelukasta u dozi od 10 mg, jedanput na dan, u odnosu na placebo pokazala statistički značajno poboljšanje dnevnih simptoma rinitisa (engl. *Daily Rhinitis Symptoms Score*). Dnevni simptomi rinitisa su prosječna vrijednost dnevnih nazalnih simptoma (engl. *Daytime Nasal Symptoms Score*) (srednja vrijednost nazalne kongestije, curenje iz nosa, kihanje, svrbež u nosu) i noćnih nazalnih simptoma (srednja vrijednost nazalne kongestije nakon buđenja, poteškoće s usnivanjem, buđenje noću). Ukupni simptomi alergijskog rinitisa u odnosu na placebo su prema procjeni bolesnika i liječnika bili značajno poboljšani. Ispitivanje djelotvornosti u liječenju astme nije bilo primarni cilj ovog ispitivanja.

U 8-tjednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina, montelukast je primijenjen u dozi od 5 mg, jedanput na dan, u odnosu na placebo, ostvario značajno poboljšanje respiratorne funkcije (FEV<sub>1</sub> 8,71% naspram 4,16% u odnosu na početne vrijednosti; jutarnji PEFR 27,9 l/min naspram 17,8 l/min u odnosu na početne vrijednosti) i smanjio primjenu  $\beta$ -agonista "po potrebi" (-11,7% naspram +8,2% u odnosu na početne vrijednosti).

Značajno smanjenje bronhokonstrukcije izazvane naporom potvrđeno je u 12-tjednom ispitivanju u odraslih (najveće smanjenje FEV<sub>1</sub> u skupini koja je primala montelukast bilo je 22,33% naspram 32,40% u skupini koja je primala placebo; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV<sub>1</sub> unutar 5% vrijednosti FEV<sub>1</sub> zabilježenih prije napora bilo je 44,22 min naspram 60,64 min). Učinak je bio zadržan tijekom cijelog razdoblja praćenja 12-tjednog ispitivanja. Smanjenje bronhokonstrukcije izazvane naporom također je potvrđeno u kratkotrajnom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika (najveće smanjenje FEV<sub>1</sub> bilo je 18,27% naspram 26,11%; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV<sub>1</sub> unutar 5% vrijednosti FEV<sub>1</sub> zabilježenih prije napora bilo je 17,76 min naspram 27,98 min). U oba ispitivanja učinak je bio potvrđen na kraju ispitivanog intervala s doziranjem jedanput na dan.

U bolesnika s astmom preosjetljivih na aspirin koji su istodobno primali inhalacijske i/ili peroralne kortikosteroide liječenjem montelukastom, u odnosu na placebo, ostvareno je značajno poboljšanje kontrole simptoma astme (FEV<sub>1</sub> 8,55% naspram -1,74% u odnosu na početne vrijednosti i smanjilo ukupnu primjenu  $\beta$ -agonista -27,78% naspram 2,09% u odnosu na početne vrijednosti).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene montelukast se brzo apsorbira. Srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi (C<sub>max</sub>) za filmom obložene tablete od 10 mg u odraslih postiže se 3 sata (T<sub>max</sub>) nakon uzimanja lijeka natašte. Srednja vrijednost biorasploživosti nakon peroralne primjene je 64%. Standardni obrok ne utječe na peroralnu biorasploživost i C<sub>max</sub>. Sigurnost i djelotvornost utvrđeni su u kliničkim

ispitivanjima u kojima su filmom obložene tablete od 10 mg bile primijenjene bez obzira na vrijeme uzimanja hrane.

Srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) za tabletu za žvakanje od 5 mg u odraslih postiže se 2 sata nakon uzimanja lijeka natašte. Prosječna bioraspoloživost nakon peroralne primjene je 73%, a standardnim obrokom smanjuje se na 63%.

#### Distribucija

Više od 99% montelukasta veže se na proteine plazme. U stanju dinamičke ravnoteže volumen distribucije iznosi prosječno 8 do 11 litara. Ispitivanja na štakorima s radiološki obilježenim montelukastom pokazala su minimalnu distribuciju kroz krvno-moždanu barijeru. Osim toga, koncentracija radiološki obilježenog lijeka je 24 sata nakon primjene bila minimalna u svim drugim tkivima.

#### Biotransformacija

Montelukast podliježe opsežnom metabolizmu. U ispitivanjima terapijskih doza lijeka u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih i u djece koncentracija metabolita u plazmi je ispod granice detekcije.

Citokrom P450 2C8 je glavni enzim u metabolizmu montelukasta. CYP 3A4 i 2C9 također mogu doprinosti u manjoj mjeri, iako se za itakonazol, koji je inhibitor CYP 3A4, pokazalo da ne mijenja farmakokinetičke varijable montelukasta u zdravih ispitanika koji su uzimali 10 mg montelukasta na dan. *In vitro* ispitivanja na jetrenim mikrosomima u ljudi pokazala su da montelukast primijenjen u terapijskim dozama ne inhibira citokrome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ili 2D6. Doprinos metabolita u ostvarivanju terapijskog učinka montelukasta je minimalan.

#### Eliminacija

Prosječni klirens montelukasta u plazmi u odraslih, zdravih osoba iznosi 45 ml/min. Nakon primjene peroralne doze radiološki obilježenog montelukasta, 86% radioaktivnosti nađe se u fecesu nakon 5 dana, a <0,2% nađe se u urinu. Uzme li se u obzir i procijenjena bioraspoloživost montelukasta nakon peroralne primjene, može se zaključiti da se montelukast i njegovi metaboliti gotovo isključivo izlučuju putem žuči.

#### Karakteristike u bolesnika

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika ili u onih s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Obzirom da se montelukast i njegovi metaboliti izlučuju putem žuči pretpostavlja se da nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o farmakokinetici montelukasta u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stupanj >9).

Pri primjeni visokih doza montelukasta (20 i 60 puta višim od preporučene doze za odrasle) bilo je zabilježeno sniženje koncentracije teofilina u plazmi. Ovaj učinak nije bio zabilježen kod primjene preporučene doze od 10 mg jedanput na dan.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima toksičnosti na životinjama zapažena su manja prolazna odstupanja biokemijskih nalaza u serumu za ALT, glukozu, fosfor i trigliceride. Pokazatelji toksičnosti kod životinja bili su povećano lučenje slina, gastrointestinalni simptomi, mekana stolica i ionska neravnoteža. Opisani učinci zabilježeni su kod primjene doza koje su uzrokovale >17 puta veću sistemsku izloženost od one zabilježene pri kliničkom doziranju. Kod majmuna su se štetni učinci pojavili u dozama od 150 mg/kg/dan (>232 puta veća sistemsku izloženost od one zabilježene pri kliničkoj dozi). U ispitivanjima na životinjama, montelukast nije imao učinka na fertilitet ili reproduktivna svojstva pri sistemskoj izloženosti koja je bila >24 puta veća od sistemske kliničke izloženosti. U ispitivanjima fertiliteta na ženama štakora u dozama od 200 mg/kg/dan (sistemsku izloženost >69 puta veća od kliničke sistemske izloženosti) zabilježeno je neznatno smanjenje tjelesne težine mladunčadi. U ispitivanjima na kunićima, kod sistemske izloženosti koja je bila >24 puta veća od one pri kliničkom doziranju, zabilježena je veća učestalost nepotpune osifikacije u usporedbi s kontrolnom skupinom

životinja. Kod štakora nisu bile zapažene abnormalnosti. Poznato je da montelukast prolazi placentarnu barijeru i da se izlučuje u mlijeko životinja.

Nije bilo smrtnih slučajeva nakon primjene jednokratnih peroralnih doza montelukastnatrija u dozama i do 5000 mg/kg kod miševa i štakora (15 000 mg/m<sup>2</sup> kod miševa i 30 000 mg/m<sup>2</sup> kod štakora), koja je bila najviša ispitivana doza. Ova doza odgovara dozi koja je 25 000 puta viša od preporučene dnevne doze u odraslih ljudi (izračunato prema tjelesnoj težini odrasle osobe od 50 kg).

Utvrđeno je da montelukast primijenjen u dozama do 500 mg/kg/dan (približno >200 puta temeljeno na sistemske izloženosti) nema fototoksičnih učinaka u miševa za UVA, UVB ili spektar vidljive svjetlosti.

Montelukast nije pokazao mutagene ni tumorogene učinke u *in vitro* i *in vivo* testovima na glodavcima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Celuloza, mikrokristalična  
Laktoza hidrat  
Karmelozanatrij, umrežena  
Hidroksiopropilceluloza (E463)  
Magnezijev stearat

*Ovojnica:*

Hipromeloza  
Hidroksiopropilceluloza (E463)  
Titanijev dioksid (E171)  
Željezov oksid, crveni (E172)  
Željezov oksid, žuti (E172)  
Karnauba vosak

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Poliamid/PVC/aluminij blisteri u pakiranju od 28 tableta.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Organon Pharma d.o.o.  
Slavonska avenija 1c, 10 000 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-556066749

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24. srpnja 1998.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. svibnja 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

03. svibnja 2023.